

Moleküle erkennen einander – besonders wenn man Druck macht

Knappwost, Constanze
Winterfeldt, Ekkehard

Veröffentlicht in:
Jahrbuch 2000 der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.73-79



J. Cramer Verlag, Braunschweig

CONSTANZE KNAPPWOST, E. WINTERFELDT, Hannover

Moleküle erkennen einander – besonders wenn man Druck macht

Braunschweig, 10.11.2000*

Prinzipien der molekularen Erkennung

Besonders gut beherrscht werden die Prinzipien der molekularen und der chiralen Erkennung von Enzymen und Rezeptoren – also von Proteinen definierter Konfiguration und Konformation.

Sie ziehen dabei alle Register der molekularen Interaktion über schwache, hoch reversible Bindungsbeziehungen, die dann genutzt werden, um ausgewählte Moleküle kurzfristig „andocken“ zu lassen und um sie dann, nachdem die Funktion des Proteins vollzogen wurde, wieder in die Lösung zu entlassen.

Die Erkennung und richtige Positionierung des Interaktions Partners erfolgt dabei zum einen schlichtweg aufgrund eines definierten aber inerten passiven Volumens – die Isopropylgruppe des Valins ist hier ein typisches Strukturelement – und zum anderen mit Hilfe elektronischer Wechselwirkungen an einem aktiven Volumelement, und hier sind es vor allem Wasserstoffbrückenbindungen, Chelateffekte und attraktive Wechselbeziehungen zu π -Systemen, die als zwischenzeitlich operierende Klettverschlüsse das Zielmolekül erkennen und festhalten.

Die molekulare Erkennung ist unter diesen Voraussetzungen häufig so spezifisch und perfekt, daß sich das Enzym durch eine hohe Substratspezifität auszeichnet, seine Fähigkeiten also nur an einem Molekül oder Molekültyp entfalten kann.

So nützlich und wichtig das auch für die Funktion des Enzyms und für die Zelle sein mag, sieht der Chemiker jedoch, der Enzyme als biologische Katalysatoren einordnet, hierin eher einen Makel. Wenn er nämlich einen Katalysator nutzt, möchte er ihn bei möglichst vielen unterschiedlichen Molekülen zum Tragen bringen können. Substratspezifität ist also eher unerwünscht.

Zur Entwicklung eines einfachen und möglichst breit einsetzbaren chemischen Modells für die Sequenz:

Erkennen – Anheften – Transformieren – Ausstoßen

setzten wir auf die Diels-Alder Cycloaddition – Cycloreversion Kombination und entwarfen daher ein 4π -System für das eine sehr hohe Interaktionsselektivität vorausgesetzt werden kann, die dann natürlich auch mit einer sehr hohen stereochemischen Diskriminierungsfähigkeit einhergehen sollte.

* Vortrag gehalten in der Klasse für Mathematik und Naturwissenschaften der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft.

Das synthetische Modell - Ein Designer Dien

Auf Bild 1 ist dieses Wunsch- und Zieldien als 4π -Partner im Übergangszustand der Diels-Alder Cycloaddition mit einem substituierten Cyclohexenon dargestellt, und dieses Bild läßt bereits alle Lenkungselemente erkennen.

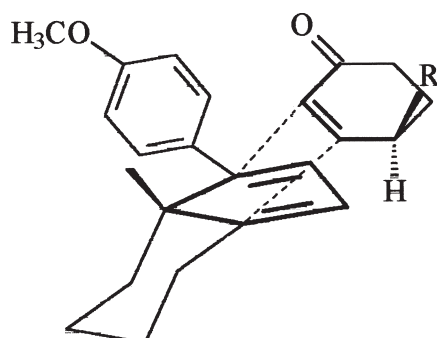


Bild 1

Seitenselektivität, Regioselektivität und ausgelöst durch die anguläre Methylgruppe verlässliche Endoselektivität, denn im Exo-Fall würden sich die Gruppierungen des Dienophils in den C-H-Bindungen eben dieser Methylgruppe verheddern.

Aber auch Enantioselektivität, also chirale Erkennung, ist zu erwarten, denn nur das in Bild I dargestellte Enantiomer kann sich auf den dort beschriebenen Übergangszustand einlassen. Sein Antipode würde eine ärgerliche Kollision des Restes "R" mit der 4π -Komponente auslösen.

Die hier in Aussicht gestellte Selektivität sollte nun nach Arbeiten von Ogoshi¹ und Mengler² bei Hochdruckbedingungen besonders ausgeprägt sein. Beide haben sowohl theoretisch wie auch experimentell gezeigt, daß die sogenannte Erkennungsenergie, d.h. die Energiedifferenz bei Wechselwirkung mit der "R"- oder "S"-Konfiguration eines Racemates mit steigendem Druck zunimmt. Damit sollte unser Dien besonders bei hohem Druck gut für kinetische Resolution geeignet sein (s. Bild 1). Besonders wichtig ist dabei nun noch, daß unser Dien leicht und in großen Mengen enantiomerenrein gewonnen werden kann, denn wie Bild II zeigt, dient als Ausgangsmaterial das im kg-Massstab industriell dargestellte Hajos-Wiechert-Keton, das in wenigen Stufen diverse Varianten des Ketons liefert³.

Die anschließenden Hochdruckstudien zeigten dann, daß in der Tat Butenolide⁴, Cyclopentenone⁵ und, wie oben bereits angedeutet, auch Cyclohexenone⁶ bei 10 – 14 kbar über kinetische Resolution vorhersagbar in definierte Enantiomere hoher Reinheit überführt werden können. Im Rahmen dieser Bemühungen, die Zusammenhänge

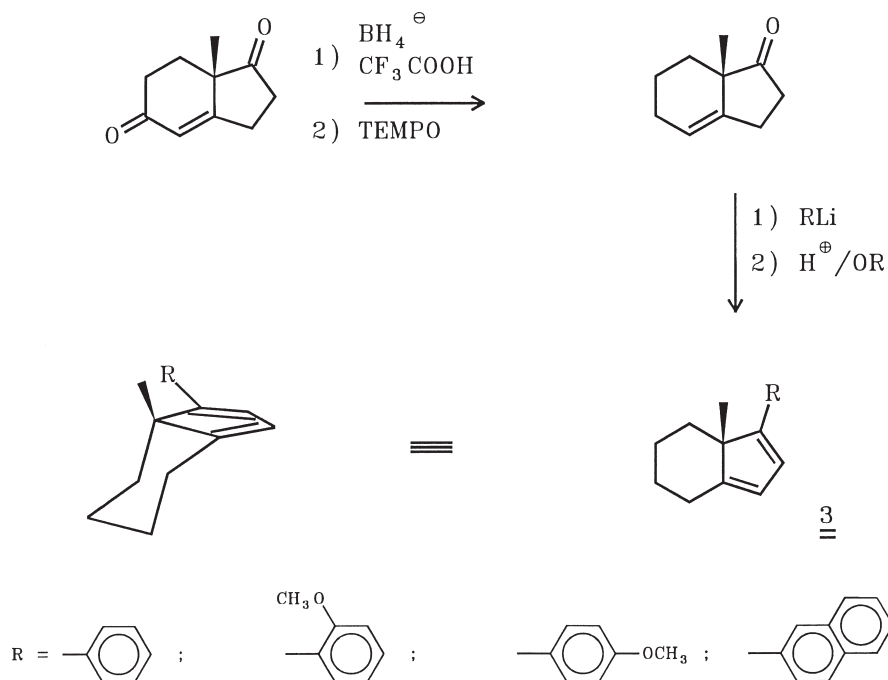


Bild II

zwischen Selektivität und Reaktionsdruck auszulösen, wurden dann auch die Möglichkeiten zur Differenzierung enantiotoper Doppelbindungen in prochiralen Cyclohexadienonen offengelegt⁷.

Präparative Anwendungen

Als sehr typisches und präparativ wertvolles Beispiel betrachten wir das prochirale Spirolacton **1**. Durch gezielte seitenselektive Transformation (z.B. Epoxydierung) nur der „hinten“ liegenden Doppelbindung würde hier der definiert konfigurierte Antipode **2** gebildet.

Eine solche Enantioselektivität ist keineswegs trivial, hat aber den großen Vorteil aus dem gesamten verfügbaren Edukt vorhersagbar nur ein Enantiomer zu liefern.

Über chirale Erkennung mit unserem Dien ist das jedoch bei 6,5 kbar leicht zu bewirken, da nur das kleinere Sauerstoffatom von der Cavität des Addukts (s. Bild III) beherbergt werden kann. Epoxydierung und thermische Retroreaktion liefern dann das enantiomerenreine Epoxid **2**.

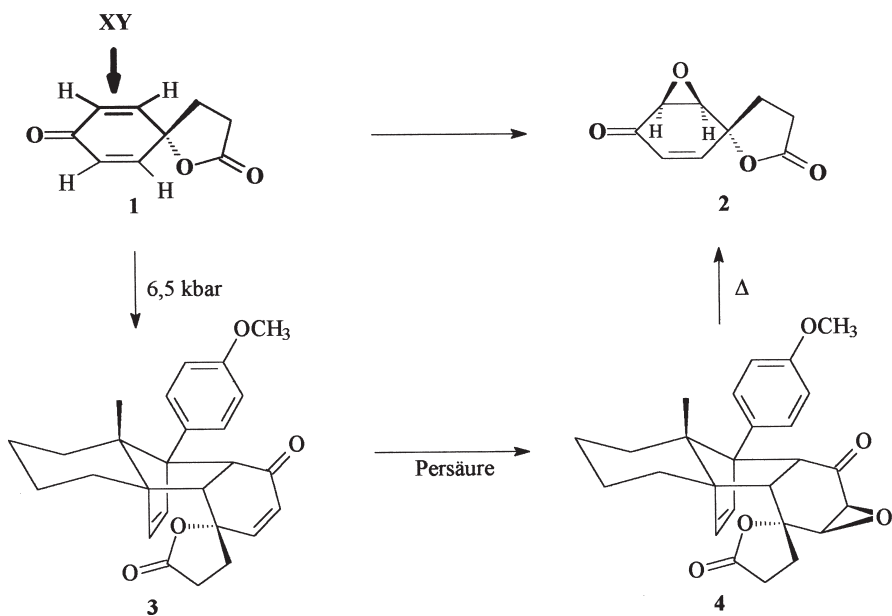


Bild III

Nach diesem Prinzip konnten auch die Cyclohexenone **5**⁸ und **6**⁹ mit definierter absoluter Konfiguration gewonnen werden.

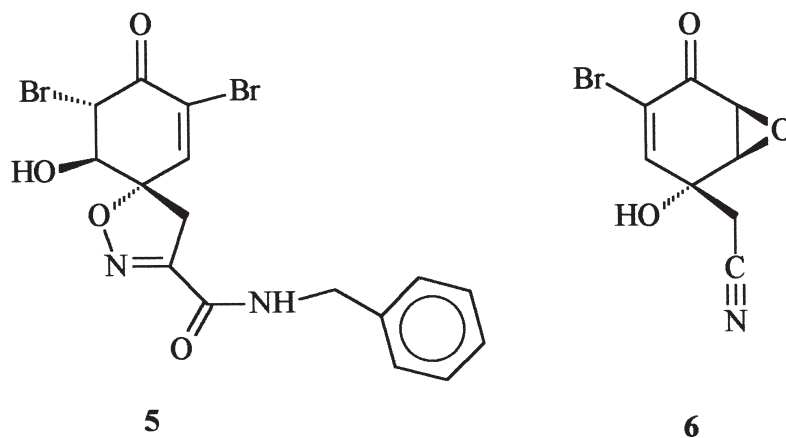


Bild IV

Als ganz besondere Herausforderung bei selektiven Transformationen empfanden wir jedoch das mit drei elektronenarmen Doppelbindungen ausgestattete Spirobutenolid in der oberen Reihe von Bild V.

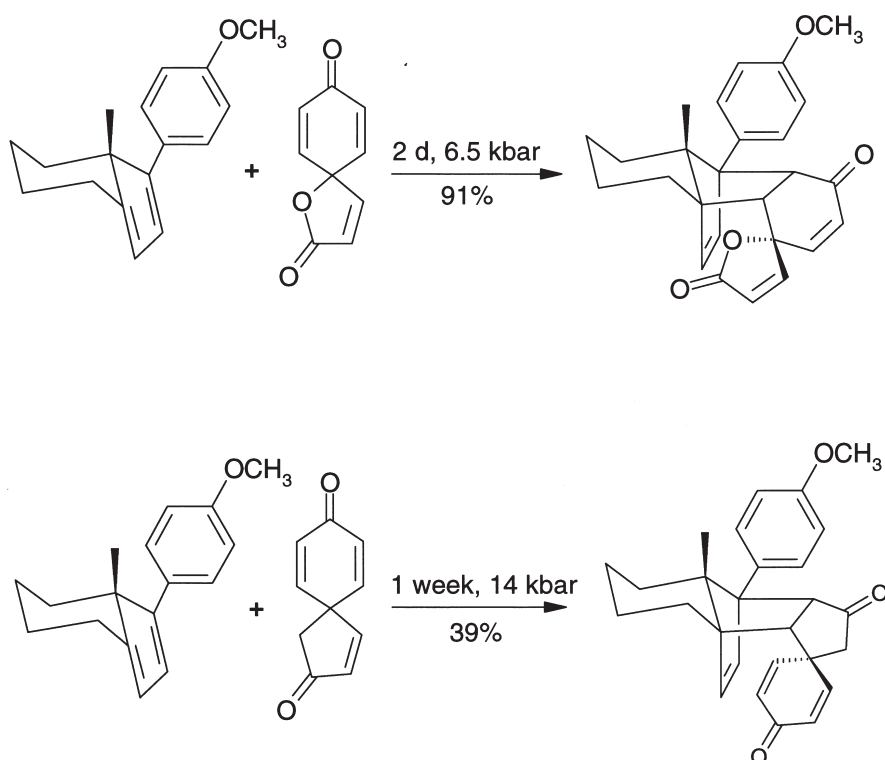


Bild V

Durch ausgezeichnetes Zusammenspiel von Chemoselektivität und Enantio-selektivität wurde hier nur ein einziges enantiomerenreines Addukt gebildet, bei dem nur eine definierte Doppelbindung des Cyclohexadienons mit perfekter Seiten-selektivität attackiert wurde. Welche entscheidende Rolle bei der Seitenauswahl wiederum das Sauerstoffatom des Lactons spielt, zeigte das korrespondierende Cyclo-pentenon (Bild V, untere Reihe). Hier ist das besagte Sauerstoffatom durch eine CH_2 -Gruppe ersetzt, mit erheblichen Konsequenzen für den Reaktionsverlauf. Erst unter äußerst drastischen Bedingungen bildet sich in schlechten Ausbeuten ein völlig anderes Reaktionsprodukt¹⁰.

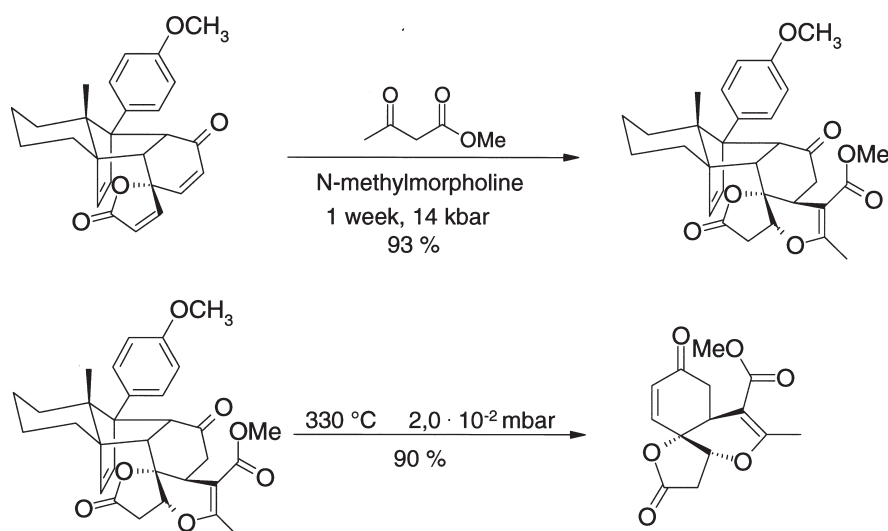


Bild VI

Im Bild VI sind dann zwei einfache Folgereaktionen des Butenolidadduktes beschrieben, die lehren, dass mit der Hochdrucktechnik nahezu reagenzfrei ein recht komplexes Molekül mit hoher Effizienz generiert werden konnte, das sich wie die Gegenüberstellung auf Bild VII lehrt, als recht flexibler und hohe chemische Diversität garantierender Generalbaustein für Terpene vom Typ des Wistarins zu erkennen gibt.

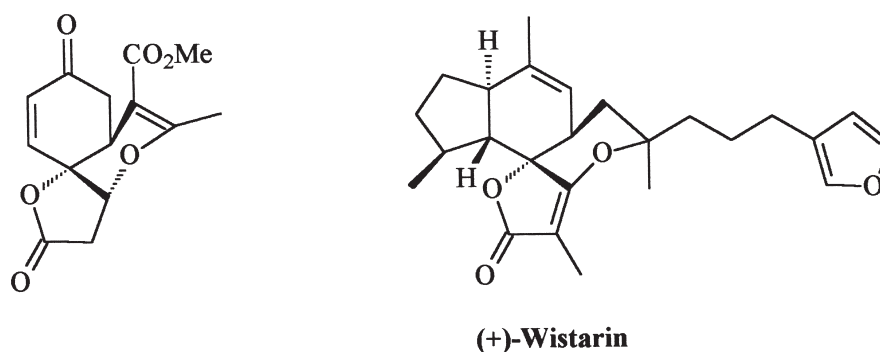


Bild VII

Zusammenfassung und Ausblick

Die hier mitgeteilten Untersuchungen liefern überzeugende Beweise dafür, daß konfiguratives Differenzierungsvermögen bei molekularen Interaktionen unter Hochdruckbedingungen tatsächlich erhöht wird, daß sich also Moleküle unter Druck in der Tat besser erkennen.

Zusätzlich zeigt diese Studie, daß die so erzielten Resultate interessante Bereicherungen zur Synthesechemie beisteuern, sie legt allerdings auch eine wichtige konzeptionelle Erweiterung nahe.

Hatten wir in der Anfangsphase dieses Projektes vor allem auf sterische Hinderung in Gestalt inerten Raumanspruchs als Lenkungselement gesetzt, so wurde im Verlauf der Studie immer klarer auch der Einfluss elektronischer Effekte auf die Kinetik der Hochdruckreaktionen sichtbar.

Diese Einsicht provoziert nicht nur die Frage, mit welchem Gewicht jeweils sterische und elektronische Effekte zu Buche schlagen^{11,12}, sondern sie macht auch deutlich, wie sehr wir bis dato repulsive Kräfte zur Lenkung genutzt haben, so daß der gesamte Kontinent der attraktiven elektronischen Wechselwirkungen sich als noch unerforschte Region darbietet. Viel Raum für weitere Experimente also, denn da die subtilen Effekte, die hier entscheidend Einfluss nehmen, durch Rechnungen nur schwer zu erfassen sind, werden die Experimentatoren erneut frisch ans Werk gehen müssen, nach der Devise des Mephisto: „Ich sag es Dir, ein Kerl der spekuliert, ist wie ein Tier auf dürrer Heide, von einem bösen Geist im Kreis herum geführt und ringsumher liegt schöne grüne Weide...“

Literatur:

- 1 T. MITSUTANI, H. TAKAGI, H. OGOSHI, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 2581
- 2 N. A. KHANJIN, J. P. SNYDER, F. MENGLER, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 11831
- 3 M. BECKMANN, T. MEYER, F. SCHULZ, E. WINTERFELDT, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2505
- 4 B. WEGNER, M. HANSEN, E. WINTERFELDT, *Tetrahedron Asymm.* **1993**, 4, 345
- 5 M. GÖRES, E. WINTERFELDT, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1994**, 3525
- 6 E. WINTERFELDT, C. BORM, F. NERENZ, *Advances in Asymmetric Synthesis* **1997**, 2, 1-53
- 7 P. G. JONES, H. WEINMANN, E. WINTERFELDT, *Angew. Chem. Interat. Edit* **1995**, 34, 448-449
- 8 K. GOLDENSTEIN, T. FENDERT, P. PROKSCH, E. WINTERFELDT, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4173
- 9 Y. S. WONG, E. WINTERFELDT, *Chemistty Eur. J.* in print
- 10 Dissertation CONSTANZE KNAPPWOST, Hannover 2000
- 11 W. BEIL, P. G. JONES, F. NERENZ., E. WINTERFELDT, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7293

Prof. Dr. Dr. h.c. E. Winterfeldt · Dr. Constanze Knappwost
 Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
 Schneiderberg 1B · D-30167 Hannover